



# Rechtliche Herausforderungen der somatischen Genom-Editierung

SUSANNE BECK & MAXIMILIAN NUSSBAUM\*

*Die Autorin ist Inhaberin des Lehrstuhls für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie in Hannover. Der Autor ist wissenschaftlicher Mitarbeiter an diesem Lehrstuhl.*

## I. Einführung

Die biotechnologischen Fortschritte im Bereich der Genom-Editierung, nicht zuletzt die (Fort-)Entwicklung des CRISPR/Cas9-Verfahrens, stellen auch die Rechtswissenschaft vor Herausforderungen. Es ist Aufgabe des Rechts, die Grenzen zu markieren, innerhalb derer sich die Technik bewegen darf, seien sie durch die praktischen Risiken von „Fehlschnitten“ der Genschere für die Gesundheit und das Leben von Menschen oder aufgrund prinzipieller Erwägungen besonders im Bereich der Keimbahnintervention geboten. Dieser Beitrag will zunächst einige für die rechtliche Vermessung wesentliche Differenzierungen vornehmen, um sich kurzfristig dem Verbot der Keimbahnintervention und sodann schwerpunktmäßig den rechtlichen Rahmenbedingungen einer somatischen Therapie mittels Genomtherapeutika zu widmen.

## II. Differenzierung

Eine Klärung der rechtlichen Rahmenbedingungen kann nur gelingen, wenn man notwendige Differenzierungen vornimmt. So ist zunächst hinsichtlich des Behandlungsobjektes zu unterscheiden: Wird das Verfahren an menschlichen Körperzellen durchgeführt und bleibt daher der Effekt der Behandlung auf das Individuum begrenzt, handelt es sich um die **somatische Genom-Editierung**. Beim **Keimbahneingriff** hingegen wird durch genetische Veränderung<sup>1</sup> von Keimbahnzellen in das Genom der nachfolgenden Generationen eingegriffen. Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von somatischer Therapie und Keimbahntherapie können dort entstehen, wo zwar in somatische Zellen eingegriffen werden soll, aber durch unerwartete Off-Target-Effects, also Doppelstrangbrüche an nicht erwünschten Stellen, Keimbahnzellen verändert werden (Aslan et al. 2018, 5).<sup>2</sup> Da sich die rechtlichen Vorgaben je nach Behandlungsobjekt im Wesentlichen unterscheiden, sollen sie im Folgenden getrennt voneinander diskutiert werden (III./IV.).

Des Weiteren gilt es sowohl bei der somatischen Genom-Editierung als auch bei dem Keimbahneingriff nach Phasen zu unterscheiden: Nach einer **präklinischen Phase** folgt in der Regel eine **klinische Überprüfung** von Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels. Erst danach kommt es zu einer **routinemäßigen Anwendung**. Da erstmals in der klinischen Phase eine Überprüfung am Menschen stattfindet, sind die regulativen Anforderungen natürlich ungleich höher als in der Präklinik. Gleichzeitig wird die Klinik im Gegensatz zu der routinemäßigen Anwendung durch das Forschungsinteresse dominiert. Daher sind besonders hohe Anforderungen an die Aufklärung, Einwilligung und den individuellen Schutz des Probanden zu stellen.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vgl. zur begrifflichen Konkretisierung im Zusammenhang der Keimbahnintervention (Schleiden/Sgodda 2020).

<sup>2</sup> Rechtlich wird dieser Fall der unbeabsichtigten Veränderung der Keimbahn nicht durch das unter III. skizzierte Verbot des § 5 Abs. 1, 2 ESchG gefasst, da die Ausnahme des § 5 Abs. 4 Nr. 3 ESchG analog anzuwenden ist.

Vgl. mit dem Hinweis darauf, dass damit, anders als in Art. 9 VI 2 der RL 2001/20/EG angedeutet, kein absoluter Schutz der Keimbahn, sondern nur ein solcher vor intentionalen Veränderungen gewährleistet werden soll (Fateh-Moghadam 2013, 159).

<sup>3</sup> Vgl. unter IV. 2. b).



Dieses Phasen-Modell gerät jedoch bei der Genom-Editierung in der Humanmedizin an seine Grenzen, da, wie noch zu zeigen sein wird<sup>4</sup>, die Phasen nicht streng chronologisch, sondern zum Teil parallel verlaufen. Insbesondere wird darauf zurückzukommen sein, wie eine Anwendung von somatischen Genomeditierungsprodukten unter bestimmten Voraussetzungen ohne (hinreichende) klinische Überprüfung erfolgen kann und die aus jener Anwendung erlangten Erkenntnisse für eine Zulassung nutzbar gemacht werden können.<sup>5</sup>

Letztlich ist mit Blick auf den Eingriffszweck zwischen der **Therapie** und der Verbesserung („**Enhancement**“) zu unterscheiden. Die Frage nach dem Grenzverlauf zwischen diesen beiden Kategorien ist keineswegs neu, stellt sich aber in Anbetracht der neuen technischen Möglichkeiten, insbesondere des Eingriffs in die Keimbahn und damit der genetischen Veränderung der Nachkommen, mit neuer Vehemenz.<sup>6</sup> Eine Abgrenzung ist nicht nur für normative Fragen rund um die Keimbahnintervention von Relevanz, also etwa, ob durch genetische Verbesserungen der Nachkommen ein Klima liberaler Eugenik beschworen wird. Auch die Bestimmung rechtlicher Rahmenbedingungen der somatischen Genom-Editierung hängt maßgeblich davon ab, ob mit ihr therapeutische Zwecke verfolgt werden.<sup>7</sup> So werden beispielsweise an die Aufklärung im Hinblick auf Enhancement-Eingriffe zum Teil höhere Anforderungen gestellt als bei Therapie-Eingriffen. Und was die Frage angeht, ob der Eingriff gegen die guten Sitten verstößt (§ 228 StGB) und eine Einwilligung daher unwirksam ist, so wird vertreten, dass das Doping, also Enhancement zum Zwecke der Verschaffung eines Wettbewerbsvorteils, die rechtfertigende Wirkung der Einwilligung vernichten könne (Beck 2006, 99).

Im Rahmen der klinischen Erprobung von somatischen Genom-Editierungsprodukten dürfte eine Abgrenzung insbesondere erhebliche Auswirkungen auf die Vornahme der Risiko-Nutzen-Abwägung haben. Dass dieser Nutzen nämlich bei einer Therapie, vor allem bei nicht anders therapierbaren und schweren Erkrankungen, als besonders hoch einzustufen ist, liegt nahe. Die also gebotene Abgrenzung von Therapie und Enhancement gestaltet sich im Grenzfall jedoch schwierig. Üblicherweise ist unter der Therapie die Heilung von Krankheiten zu verstehen. Jedoch lässt sich zumindest nicht ohne Schwierigkeiten allgemeingültig bestimmen, wann eine solche Krankheit vorliegt. So stellt sich bereits die Frage, ob es maßgeblich auf die Beeinträchtigung des Individuums oder lediglich auf die biologisch-technische Dysfunktion ankommt (Boorse 1977). Die Bedeutung der vorstehenden Frage lässt sich mit folgendem Beispiel veranschaulichen: Die Männer A und B werden im Erwachsenenalter lediglich 1,60 m groß. Während A jedoch an einer Wachstumshormonstörung leidet und daher eine relativ geringe Körpergröße hat, ist der B Sohn von besonders kleinen Eltern. Eine biologische Dysfunktion liegt dabei nur bei dem A, eine individuell empfundene Beeinträchtigung in der Lebensführung aber eventuell für beide Männer vor. Besonders im Bereich der Gentherapien stellt sich zudem die Frage, wie die Prävention sich in den Kategorien Therapie und Enhancement verorten lässt (Eberbach 2016, 770). Auf diese Fragen einzugehen würde den Umfang dieses Beitrages sprengen, doch zeigen sie die Notwendigkeit eines breit geführten Diskurses zu der Abgrenzung von Therapie und Enhancement auf.

<sup>4</sup> Vgl. unter IV. 2. c).

<sup>5</sup> Vgl. unter IV. 3.

<sup>6</sup> So auch MPG-Stellungnahme, 2019, S. 3 <https://www.mpg.de/13501764/positionspapier-genom-editierung-mpg-de.pdf>.

<sup>7</sup> Ein Blick auf die Verfassung verdeutlicht, dass sowohl in seiner subjektiv- als auch in seiner objektiv-rechtlichen Dimension Art. 2 Abs. 2 GG die körperliche Unversehrtheit in besonderer Weise schützt. Ein ähnliches Gewicht vermag das allgemeine Persönlichkeitsrecht aus Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 GG nicht zu vermitteln. Dieses kann in Konstellationen der Selbstoptimierung sogar mit der körperlichen Unversehrtheit in Konflikt stehen.



### III. Exkurs: Regulation der Keimbahnintervention mittels Genom-Editierung

Im Zentrum dieses Beitrages soll zwar die Regulation der somatischen Genom-Editierung stehen. Dabei sollen die wesentlichen rechtlichen Vorgaben sowie aktuelle Debatten, die die Keimbahnintervention betreffen, zumindest grob skizziert werden. Die für die Keimbahnintervention maßgeblichen und limitierenden Vorschriften finden sich im Embryonenschutzgesetz.<sup>8</sup> § 1 Abs. 1 Nr. 2 und § 2 ESchG untersagen die Verwendung von Embryonen zu Forschungszwecken. Dieses Verbot ist zwar dann nicht einschlägig, wenn es sich bezogen auf den Embryo um eine Therapie oder um einen individuellen Heilversuch handelt, bei dem die therapeutische Zwecksetzung im Vordergrund steht<sup>9</sup>. Jedoch ist eine solche Anwendung derzeit mit Blick auf die Sicherheitsbedenken ohnehin nicht möglich. Sollte eine hinreichende Sicherheit und Wirksamkeit der Methode jedoch erreicht werden, steht dem Keimbahneingriff noch immer das Verbot des § 5 ESchG entgegen. Nach Abs. 1 wird derjenige, der die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe sanktioniert. Ebenso wird nach Abs. 2 bestraft, wer eine künstlich veränderte menschliche Keimzelle zu Reproduktionszwecken verwendet. Das mittlerweile 30 Jahre alte Embryonenschutzgesetz wird jedoch durch zahlreiche neue biotechnologische Verfahren an seine Grenzen getrieben (Faltus 2016a, 872f.; Faltus 2016b, 459ff.). So ist fraglich, ob die genetische Veränderung einer Keimzelle dann von § 5 Abs. 2 ESchG erfasst wird, wenn sie künstlich aus einer induziert pluripotenten Stammzelle (iPS), also aus einer ihrerseits „zurückprogrammierten“ Körperzelle geschaffen wurde. Kaum erfasst dürfte eine Veränderung jedenfalls dann sein, wenn sie die iPS betrifft, die sodann in eine Keimzelle ausdifferenziert wird (Deuring/Taupitz 2020, 105f.). Auch ist ungeklärt, ob das Verbot Eingriffe in das Epi-Genom, das Einfluss auf die Transkriptionsfaktoren hat, erfasst werden, da keine Veränderung der Erbinformation selbst vorliegt (Müller-Terpitz 2018, § 5 ESchG Rn. 2). Grundsätzlich ist es möglich, entstandene und planwidrige Regelungslücken mit Hilfe einer analogen Anwendung einer Vorschrift dort zu schließen, wo eine vergleichbare Interessenlage vorliegt. Für das Strafgesetzbuch – und ein solches ist das ESchG<sup>10</sup> – folgt jedoch aus dem verfassungsrechtlich verankerten Bestimmtheitsgebot (Art. 103 II GG) ein Verbot der Analogie zu Lasten des Täters.

Des Weiteren lässt sich die Frage stellen, ob das Totalverbot nach § 5 ESchG auch dann noch gerechtfertigt ist, wenn sich ein positives Risiko-Nutzen-Profil ergibt und technisch-pragmatische Sicherheitsargumente deshalb in den Hintergrund treten. In der Literatur wird diskutiert, ob sich das Verbot mit ethisch-kategorialen Argumenten und/oder verfassungsrechtlich begründen lässt. Im Zentrum der Debatte steht die Frage, ob der Eingriff in das Genom des Embryos oder der Keimzelle die Menschenwürde des zukünftigen Menschen in ihrer objektiv-rechtlichen Dimension verletzt. Als Argument dafür wird angeführt, dass er als ein Ergebnis zweckgerichteter Herstellung zur Welt kommt und damit zum Objekt fremden Handelns und der Wertvorstellungen seiner möglichen Eltern gemacht wird (Braun 2000, 336). Überzeugender dürfte eine differenzierende Betrachtung sein, die das Selbstbestimmungsrecht des künftigen Menschen in den Blick nimmt: Während eine Therapie, insbesondere von schweren Erbkrankheiten, dem künftigen Individuum zu einer freien Entfaltung der Persönlichkeit ohne bzw. mit weniger krankheitsbedingten Einschränkungen verhelfen kann, stellen sich Verbesserungsmaß-

<sup>8</sup> Daneben wären für die therapeutische Anwendung am lebenden Menschen zur Veränderung der Keimbahnzellen die Vorschriften des § 5 AMG und der §§ 223, 228 StGB wesentlich zu beachten. Stehen dagegen Eingriffe am ungeborenen Embryo in utero in Frage, so ist fraglich, ob das ESchG noch anwendbar, ggf. das GenTG zu beachten und die EU-Vorschriften zu klinischen Studien mit einzubeziehen sind. Dazu ausführlich (Faltus 2019, 67ff.).

<sup>9</sup> Vgl. dazu weiter unten.

<sup>10</sup> Dass eine entsprechende Regulierung im Bereich des Strafrechts vorgenommen wird, lässt sich mit den historisch zur Verfügung stehenden Gesetzgebungskompetenzen begründen (Deuring/Taupitz 2020, 101).



nahmen als problematisch dar, vor allem dann, wenn sie einen durch die Eltern gefassten „Lebensplan“ für das künftige Kind verfolgen (Deuring 2020, 284ff.). Des Weiteren ist zu klären, ob der soziale Druck, der auf künftige Eltern durch die Möglichkeit der therapeutischen Intervention wirkt, einem eugenischen Klima Vorschub leisten könnte (Fateh-Moghadam 2017, 155f.). Letztlich wird diskutiert, ob die Grenze zwischen Therapie und Enhancement, nach einer restriktiven Öffnung fortwährend verblasst und zu einer steten Liberalisierung im Hinblick auf Verbesserungsmaßnahmen führen könnte. Diese bereits breit diskutierten prinzipiellen Erwägungen sollen jedoch nicht im Mittelpunkt dieser Untersuchung stehen, würde ihre Darstellung doch den Umfang des Beitrages sprengen. Vielmehr sollen im Folgenden die vergleichsweise noch wenig beleuchteten rechtlichen Probleme der somatischen Genom-Editierung in den Blick genommen werden.

#### IV. Regulation somatischer Therapie

Auch die Regulation somatischer Genom-Editierungsprodukte ist ein schwieriges Unterfangen. Anders als klassische Arzneimittel wirken sie nicht rein toxikologisch, sondern unterliegen komplexeren Wirkweisen. Aufgrund der Neuheit dieser Produkte kann nur sehr begrenzt auf Erfahrungswerte klinischer Untersuchungen anderer Produkte zurückgegriffen werden (Walter et al. 2011, 806).

Im Bereich der somatischen Genom-Editierung kommt europarechtlichen Vorgaben eine besondere Bedeutung zu: Zentral zu beachten ist dabei zunächst die Verordnung 1394/2007/EG über Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). Diese ATMP-VO wird vor allem im Hinblick auf wesentliche Begriffsbestimmungen durch die Richtlinie 2001/83/EG ergänzt. Auf nationaler Ebene spielen im präklinischen Bereich vor allem das bereits erwähnte Embryonenschutzgesetz und die §§ 74 ff. des Gentechnikgesetzes eine Rolle (Fateh-Moghadam 2013, 159). Daneben greift im klinischen Bereich das an die ATMP-VO angepasste Arzneimittelgesetz (AMG), sowie die Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei Durchführung von klinischen Studien (GCP-Verordnung) und schließlich informelles Recht, wie die Helsinki-Deklaration.

##### 1. Rechtliche Einordnung der Genom-Editierung

Die ATMP-VO wurde u. a. erlassen, um einen Rahmen für neue biomedizinische Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen und so einen größtmöglichen Schutz für die öffentliche Gesundheit zu gewährleisten.<sup>11</sup> Die Therapieformen gliedert die VO, sowie § 4 Abs. 9 AMG in drei Gruppen auf: Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Handelt es sich um eine Kombination aus einem Medizinprodukt und einer dieser ATMP, so ist sie als ATMP zu behandeln. Sowohl die ATMP-VO als auch § 4 Abs. 9 AMG verweisen zur weiteren Begriffsbestimmung auf die RL 2009/120/EG zur Änderung der RL 2001/83/EG, die folgende Definition im Anhang 1 Teil IV Nr. 2.1. für Gentherapeutika enthält:

*„Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:*

*a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.*

<sup>11</sup> Vgl. 1394/2007/EG, Erwägungen Nr. 2 und 3.



*b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert. “*

Eine Klassifizierung von Genom-Editierungsprodukten als Gentherapeutikum liegt zwar nahe, bedarf dennoch aufgrund der Diversität der Produkte einer Betrachtung im Einzelfall (Faltus 2019, 69). Problematisch ist eine Einordnung beispielsweise dann, wenn mit der Veränderung der Erbinformation keine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung eintritt, weil lediglich die Zelleigenschaften verändert werden. Außerdem steht der Subsumtion eines Epi-Genom-Editierungsprodukts<sup>12</sup> unter den Begriff der Gentherapeutika entgegen, dass gerade keine Veränderung der Nukleinsäuresequenz selbst stattfindet. In diesen beiden Fällen kann auch die Fiktion des Art. 2 Abs. 5 der ATMP-VO nicht helfen, die bei Vorliegen von Eigenschaften von sowohl dem Gentherapeutikum und einem somatischen Zelltherapeutikum oder einem Tissue Engineering Produkt unterstellt, es handle sich um ein Gentherapeutikum (Beck/Seitz 2018, 204f.)<sup>13</sup>. Wie mit diesen Sonderfällen umzugehen ist, ist noch nicht geklärt. Die Klassifizierung als Gentherapeutikum ist letztlich von der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vorzunehmen.

## 2. Rechtliche Rahmenbedingungen nach Phasen

### a) Präklinik

Die präklinische Erforschung von Genom-Editierung an somatischen Zellen begegnet im Vergleich zu anderen Gentherapien keinen Besonderheiten. Fragen stellen sich hier wie dort bzgl. der informierten Einwilligung in die Zellspende, Verwendung der Zellen, der Erhebung und Verwendung genetischer Daten. Im Hinblick auf den Betrieb der Labore sind die Vorschriften des GenTG zu beachten, wobei der Anwendungsbereich gem. § 2 Abs. 3 GenTG bei der klinischen Forschung und Anwendung endet (Faltus 2019, 64).

### b) Klinik – Erprobungshandeln am Menschen

Grundlage für die Zulassung eines ATMP ist, wie grundsätzlich bei jedem Arzneimittel, die klinische Erprobung. Da von experimentellen Versuchen am Menschen erhebliche Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie ausgehen, ist dafür der rechtliche Rahmen der §§ 40 ff. AMG und der §§ 7 ff. GCP-Verordnung<sup>14</sup> zu beachten.

Auf europäischer Ebene ist momentan noch die RL 2001/20/EG (GCP-Richtlinie) von Bedeutung, die bereits Anfang der 2000er Jahre eine erste Harmonisierung der Verfahren bei klinischen Studien bezweckte. Durch die durch die Richtlinie gegebenen Freiräume bei der Umsetzung in nationales Recht waren die Bewertungsmaßstäbe der Mitgliedsstaaten aber nicht hinreichend harmonisiert (Mende et al. 2017; Dormann 2015, 433). Die Richtlinie konnte nur dann bindende Wirkung für Ärzte und Pharmaunternehmen entfalten, wenn sie wie in Deutschland in nationales Recht inkorporiert wurde.<sup>15</sup>

<sup>12</sup> Siehe III.

<sup>13</sup> Siehe hier auch zu der Frage, inwiefern es der Kategorisierung schadet, wenn die mittels Genom-Editierung vorgenommenen Veränderungen gentechnisch nicht mehr nachweisbar sind.

<sup>14</sup> Deutsche Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen.

<sup>15</sup> So findet sich ein Verweis in § 40 Abs. 1 AMG auf die ICH-GCP-Richtlinie. Weitere Vorgaben wurden durch die GCP-Verordnung in nationales Recht übertragen.



Nach § 4 Abs. 23 AMG handelt es sich bei klinischen Prüfungen am Menschen um

*„jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“*

Von besonderer Bedeutung bei der Durchführung von klinischen Prüfungen ist die ärztliche Vertretbarkeit der Risiken und Belastungen im Verhältnis zu dem Nutzen für die betroffene Person und zur Bedeutung für die Heilkunde gem. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2, 2a AMG. Darüber hinaus ist gem. § 40 I S. 3 Nr. 3a, b AMG die informierte Einwilligung in die Teilnahme nach ordnungsgemäßer Aufklärung einzuholen.<sup>16</sup> Außerdem erfordert die Genehmigung der klinischen Studie durch das PEI eine positive Bewertung durch eine interdisziplinär besetzte Ethikkommission gem. §§ 40 Abs. 1 S. 2, 42 AMG.<sup>17</sup> Daneben sind unerwartete Ereignisse gem. § 13 GCP-Verordnung unverzüglich zu melden und die Ergebnisse der Prüfung unabhängig von ihrer Günstigkeit zu veröffentlichen, § 42b AMG.

Bereits 2014 wurde die VO 536/2014/EG (EU-Verordnung zur klinischen Prüfung) zur Aufhebung der RL 2001/20/EG verabschiedet. Zweck ist es zum einen, eine Harmonisierung der Anforderungen an die Durchführung von klinischen Studien auch dort zu erreichen, wo die RL 2001/20/EG noch nicht hinreichend umgesetzt wurde. Außerdem soll eine vereinfachte Genehmigung bei multinationalen klinischen Prüfungen ermöglicht werden, indem Genehmigungsanträge ausschließlich papierlos und in einfacher Ausführung über das gemeinsame EU-Portal gestellt werden (Mende et al. 2017). Die VO tritt jedoch erst in Kraft, nachdem das EU-Portal, dessen Entwicklung sich in den letzten Jahren stetig verzögerte, Funktionsfähigkeit erlangt. Momentan kann von einer Fertigstellung im Laufe des Jahres 2021 ausgegangen werden. Zur Anpassung der deutschen Vorschriften an die Verordnung wurden im 4. AMG-Änderungsgesetz (BGBl. 2016 I 3048) die entsprechenden Vorgaben umgesetzt, wobei deren Inkrafttreten, mit Ausnahme der §§ 41a ff. AMG<sup>18</sup>, an das Inkrafttreten der Verordnung gekoppelt wurde.<sup>19</sup> Von aktueller Bedeutung ist auch die Richtlinie der Kommission zur Guten Klinischen Praxis bei ATMP vom 10.10.2019<sup>20</sup>, die Besonderheiten bzgl. des Studiendesigns, aber auch im Hinblick auf die informierte Einwilligung und die Nachkontrollen für ATMP bereithält. Der Bedarf dieser zusätzlichen Regulierung lässt sich vor allem auf die Irreversibilität der Anwendung, insbesondere von somatischen Genom-Editierungsprodukten, und auf die noch vergleichsweise wenig gesicherte Wirkweise von diesen neuartigen Produkten zurückführen.

### c) Therapeutische Anwendung am Menschen

Im Wesentlichen kommen vier Möglichkeiten in Betracht, ein somatisches Genom-Editierungsprodukt nach bzw. außerhalb der klinischen Prüfung am Menschen in Anwendung zu bringen: Die europäische Zulassung, die nationale Genehmigung, das Härtefallprogramm und die point-of-care-Behandlung.

<sup>16</sup> Daneben ist auch die Einwilligung in die Erhebung und Verwendung der personenbezogenen Daten gem. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3c AMG von Bedeutung für die subjektive Legitimation. Vgl. zu der informierten Einwilligung bei klinischen Prüfungen eingehend (Herbst 2019; Eberbach 2019, 112; Dorneck et al. 2019).

<sup>17</sup> Einzelheiten regelt § 8 GCP-VO.

<sup>18</sup> Zur Veränderung der Rolle von Ethik-Kommissionen vgl. (Lippert 2016, 774ff.).

<sup>19</sup> Zu einer „verschleiernenden“ Änderung des AMG im Hinblick auf die Schadensersatzansprüche im Falle der Schädigung und der Aufklärung welche Rechte und Garantien dem Prüfungsteilnehmer zu seinem Schutze zustehen vgl. (Kratz 2020, 1089).

<sup>20</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp\\_guidelines\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf).



### aa) Europäische Zulassung

Gem. Art. 27 ATMP-VO, Art. 3 Abs. 1 VO 726/2004/EG ist eine europäische Zulassung grundsätzlich Voraussetzung für den Marktzugang. Dieses zentralisierte Verfahren bezweckt eine europaweit einheitliche wissenschaftliche Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines ATMP. Zu diesem Zwecke durchlaufen diese Arzneimittel von der EMA (European Medicines Agency) koordinierte Begutachtungen spezialisierter Gremien, namentlich das CAT (Committee for Advanced Therapies) und des CHMP (Committee for Medical Products for Human Use). Letztere geben schließlich eine Empfehlung an die Europäische Kommission ab.<sup>21</sup> Der Beurteilungsmaßstab der Gremien ergibt sich im Wesentlichen aus Art. 12 der VO 726/2004/EG, nämlich der hinreichende Nachweis über die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels. Für die Inhaber der Zulassung ergibt sich der Vorteil eines Marktzuganges in allen Mitgliedsstaaten der EU. Gleichzeitig scheuen viele Akteure das komplexe, langwierige und vor allem kostenintensive Verfahren.<sup>22</sup>

### bb) Nationale Genehmigung (Krankenhausaussnahme)

Keine europäische Zulassungspflicht besteht gem. Art. 28 ATMP-VO, wenn von der sog. Krankenhausausnahme aus § 4b AMG Gebrauch gemacht wurde.<sup>23</sup> Eine solche nationale Genehmigung kommt dann in Betracht, wenn das ATMP als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben, nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig<sup>24</sup> hergestellt und in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet wird. Daneben sind die Pharmakovigilanz- und Qualitätsvorschriften der §§ 62 ff. AMG zu beachten und eine Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG einzuholen. Unter diesen Voraussetzungen kann eine Genehmigung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) gem. § 4b Abs. 3 AMG eingeholt werden.<sup>25</sup> Der Anwendungsbereich einer solchen Genehmigung ist dabei aber nur dann eröffnet, wenn die Herstellung und Anwendung des Produkts vollständig in Deutschland stattfindet.

Im Schrifttum diskutiert man, was unter einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung zu verstehen ist. Gem. § 14 Abs. 2 S. 2 TFG ist eine „Einrichtung der Krankenversorgung“ definiert als ein „Krankenhaus“ oder eine „andere ärztliche Einrichtung, die Personen behandelt“. Kritik wird an der Umsetzung des § 4b AMG deshalb geäußert, weil die durch Art. 28 Nr. 2 ATMP-VO vorgenommene Änderung der Art. 3 Nr. 7 RL 2001/83/EG eine Ausnahme nur für „Krankenhäuser“ vorgesehen hat. Eine eigene Definition des Krankenhauses nimmt Art. 28 Nr. 2 ATMP-VO aber nicht vor. „Andere ärztliche Einrichtungen“ i. S. d. TFG können auch private Arztpraxen sein.<sup>26</sup> Ob diese noch unter den Krankenhausbegriff der RL zu fassen sind,

<sup>21</sup> Vgl. zum Verfahren insgesamt Artt. 8 und 9 der ATMP-VO.

<sup>22</sup> Daher sind bis jetzt auch erst acht Genterapeutika zentral zugelassen. Vgl. zu den einzelnen Produkten [https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/genterapeutika/genterapeutika-node.html?cms\\_gts=11896422\\_list%253DaltText\\_str\\_sort%252Basc](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/genterapeutika/genterapeutika-node.html?cms_gts=11896422_list%253DaltText_str_sort%252Basc).

<sup>23</sup> Für einen Vergleich der Krankenhausausnahme mit einer bedingten europäischen Zulassung nach Art. 14 VO/726/2004/EG vgl. (Machado 2020, 268f.).

<sup>24</sup> Wann ein Arzneimittel nicht routinemäßig hergestellt wird, präzisiert Abs. 2, nämlich dann, wenn sie in so geringem Maße hergestellt und angewendet werden, dass nicht zu erwarten ist, dass hinreichende klinische Erfahrungen gesammelt werden können, um das Arzneimittel umfassend bewerten zu können, oder die noch nicht in ausreichender Anzahl hergestellt und angewendet worden sind, so dass die notwendigen Erkenntnisse für ihre umfassende Bewertung noch nicht erlangt werden konnten. Einen weiteren Anhaltspunkt bietet die Gesetzesbegründung: „Eine Herstellung in einem geringen Umfang [...] liegt vor, wenn eine Herstellung für eine kleine Patientenzahl in einer geringen Menge erfolgt, wobei auch nur eine geringe Häufigkeit gegeben sein darf.“ BT-Drucks. 16/12256, S. 43.

<sup>25</sup> Die Abschnitte über die Zulassung (§§ 21-37 (mit Ausnahme von § 33) und über die Abgabe von Arzneimitteln (§§ 43-53) finden keine Anwendung.

<sup>26</sup> Kritisch zu dieser Umsetzung (Machado 2020, 267; Bock 2012).





scheint unklar. Fraglich ist also, ob die Umsetzung der ATMP-VO in § 4b AMG zu weit geraten ist. Eine richtlinienkonforme Auslegung könnte aber dahingehend erfolgen, dass die Einrichtung in hinreichender Hinsicht fachlich spezialisiert ist. Unter solchen Umständen steht es insbesondere in Deutschland, wo auch der ambulante Versorgungsstandard hoch ist, nämlich nicht zu befürchten, dass keine adäquaten medizinischen Bedingungen für die Behandlung vorliegen.<sup>27</sup>

### cc) Härtefallprogramm

In Ausnahmefällen ist gem. Art. 83 VO 726/2004/EG, § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG die kostenlose Anwendung<sup>28</sup> eines noch nicht zugelassenen oder genehmigten Arzneimittels im Rahmen eines Härtefallprogrammes (englisch *compassionate use*, „Anwendung aus Mitgefühl“) möglich.<sup>29</sup> Ein Härtefall liegt vor, wenn eine Gruppe von Patienten, die an einer Krankheit leiden, die zu einer schweren Behinderung führen kann oder lebensbedrohlich ist und nicht mit zur Verfügung stehenden und zugelassenen bzw. genehmigten Arzneimitteln geheilt werden kann, die Therapie mit einem (noch) nicht zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel beantragen (Jäkel 2009).

Die Verfahrensvoraussetzungen sind in der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung<sup>30</sup> konkretisiert: Nach § 2 Abs. 1 AMHV müssen ausreichende Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen. Aus diesem Grund wird weiterhin vorausgesetzt, dass bereits ein Antrag für die zentralisierte Zulassung oder die nationale Genehmigung gestellt ist oder sich das Arzneimittel in der klinischen Prüfung befindet. Häufig müssten diese Prüfungen hinreichend weit fortgeschritten sein, um genügend Informationen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Mittels zu sammeln (BT-Drucks. 15/5316, 37). Ein Härtefallprogramm ist gem. § 3 AMHV vor Beginn der Durchführung dem PEI anzuzeigen, welches gem. § 4 AMHV widersprechen kann.

### dd) Arzneimittel eigenherstellung

Eine letzte Möglichkeit, somatische Genom-Editierungsprodukte am Menschen in Anwendung zu bringen, liegt in der point-of-care-Behandlung. Das bedeutet, dass die Herstellung des Therapeutikums und die anschließende Anwendung am Patienten durch denselben Arzt erfolgen. Für eine point-of-care-Behandlung besteht deshalb keine (europäische) Zulassungs- oder (nationale) Genehmigungspflicht, weil kein Inverkehrbringen im rechtlichen Sinne, also kein Wechsel der Verfügungsgewalt über das Therapeutikum vorliegt (Faltus 2019, 70). Auch handelt es sich nicht um einen Fall des *compassionate use*, da das Gentherapeutikum nicht für eine ganze Patientengruppe in Anwendung gebracht wird. Die Arzneimittel eigenherstellung zur point-of-care-Behandlung ist in regulatorischer Hinsicht weitgehend unberührt geblieben.

Zu beachten ist jedoch, dass auch hierfür eine Herstellungserlaubnis gem. § 13 Abs. 1 AMG einzuholen ist (Fateh-Moghadam 2013, 163).<sup>31</sup> Diese wird von der nach dem Landesrecht zuständigen Behörde im Benehmen mit dem PEI erteilt, wenn die in § 14 AMG aufgelisteten Voraussetzungen vorliegen. Insbesondere ist darauf zu achten, dass Herstellung und Prüfung

<sup>27</sup> Eingehend (Beck/Seitz 2018, 210; Pannenbecker 2016, § 4b AMG Rn. 18; Faltus/Schulz 2015, 232f.)

<sup>28</sup> Diese Voraussetzung wurde mit der 15. AMG-Novelle eingeführt, um eine Umgehung der europäischen Zulassung und Genehmigung aus wirtschaftlichen Motiven zu verhindern.

<sup>29</sup> So stimmte das PEI im Februar 2020 dem Härtefallprogramm für das Gentherapeutikum *Onasemnogene Apeparvovec-xioi*, das der Behandlung bestimmter Formen spinaler Muskelatrophie bei Kindern im Alter bis zu zwei Jahren dient, zu. <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200203-onasemnogene-apeparvovec-xioi.html>

<sup>30</sup> Die Ermächtigungsgrundlage findet sich in § 80 S. 1 Nr. 3a AMG.

<sup>31</sup> Die Ausnahme des § 13 Abs. 2b S. 1 AMG für Ärzte gilt gerade nach S. 2 Nr. 2 nicht für ATMP.





des Gentherapeutikums nach § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen und dass der Hersteller die notwendige Sachkenntnis i.S.v. § 15 AMG nachweisen kann. Daneben stellt § 5 Abs. 1 AMG eine im Einzelfall zu prüfende Grenze für die Anwendung bedenklicher Arzneimittel dar. Hiernach sind nach Abs. 2 Arzneimittel dann bedenklich, wenn sie nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse den Verdacht begründen, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkung haben, die über ein nach den wissenschaftlichen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Diese generalklauselartige Bestimmung ist auch für die Eigenherstellung von Relevanz.

Es bleibt augenfällig, dass die Anforderungen erheblich unter denen einer klinischen Prüfung liegen, obwohl sich die Anwendung der neuartigen Genom-Editierungsprodukte im point-of-care-Verfahren in gewisser Weise auch als ein Erprobungshandeln und gerade noch nicht als Standardbehandlung beschreiben lässt – eine irgendwie geartete adäquate Erprobung hat schließlich noch nicht notwendigerweise stattgefunden. Eine zweite, neben der klinischen Prüfung stehende Form des Erprobungshandelns stellt der individuelle Heilversuch dar. Die point-of-care-Behandlung könnte als ein solcher angesehen werden. Der Unterschied zur klinischen Prüfung liegt darin, dass das Interesse an der Heilung des individuellen Patienten und nicht das Forschungsinteresse im Vordergrund steht. Die Voraussetzungen für den individuellen Heilversuch orientieren sich stark an den Anforderungen, die an eine Standardbehandlung gestellt werden. Es bedarf einer medizinischen Indikation, Aufklärung, Einwilligung und der Durchführung nach den Regeln der ärztlichen Kunst (Huber 2014, 30ff.). Bezüglich der medizinischen Indikation gilt es jedoch zu beachten, dass die klassische Abwägung zwischen dem Nutzen für den Patienten und den mit der Anwendung verbundenen Risiken aufgrund des mangelnden Erfahrungswissens schwerfällt. Daraus dürfte sich ergeben, dass der individuelle Heilversuch nur als ultima ratio, also wenn keine andere Chance zur Rettung des Patientenlebens besteht, angezeigt ist (Bockelmann 1968, 101). Kein Totalverbot eines solchen Verhaltens anzunehmen, lässt sich mit dem Notstand nach § 34 StGB begründen, der bestimmte Handlungen, also etwa den Verstoß gegen arzneimittelrechtliche Vorschriften<sup>32</sup>, rechtfertigt, wenn nur dadurch eine Gefahr für ein Rechtsgut des Patienten (Gesundheit oder Leben) abgewendet werden kann. Aufgrund der medizinischen Unsicherheiten spielt hier die Aufklärung eine zentrale Rolle. Eine Aufklärung im „Großen und Ganzen“ kann nicht ausreichen, sondern es muss gerade darüber aufgeklärt werden, dass es sich bei der Behandlung nicht um den medizinischen Standard handelt. Denn je schwächer die Evidenzlage bei der Anwendung ist und je weniger die individuellen Interessen der Person im Vordergrund stehen, desto höher sind die Anforderungen an die Aufklärung über Wirkweise und insbesondere potentielle Risiken der Anwendung (Hart 2015, 767, 772; Beck/Seitz 2018, 213).

### 3. Spannungsfeld

Es zeigt sich also ein System, das versucht möglichst differenzierend zu wirken: Dort, wo die Anwendung an einer großen Zahl Patienten ermöglicht wird, werden hohe Sicherheitsanforderungen durch das Verfahren gestellt. Sollen hingegen lediglich einzelne Personen mit seltenen und besonders schwerwiegenden Krankheiten behandelt werden, an deren Therapie kein kommerzielles Interesse besteht, stehen einfachere Zugangswege zur somatischen Genom-Editierung zur Verfügung.

So bezweckt die Möglichkeit, vom nationalen Ausnahmeverfahren Gebrauch zu machen, Patienten unter kontrollierten Bedingungen den Zugang zu ATMP auch dann zu ermöglichen, wenn

<sup>32</sup> Vgl. etwa § 96 Nr. 5 AMG.



kein zentral zugelassenes Produkt bereitsteht. Gleichzeitig ermöglicht diese Regelung gerade kleineren und weniger gewinnorientierten Akteuren (Hochschulen und Krankenhäusern), die das zentrale Zulassungsverfahren kaum finanzieren können, die Erforschung und Entwicklung von neuartigen Therapien. Dass dieses Problem dem europäischen Gesetzgeber bewusst ist, zeigt sich beispielsweise in Art. 18 ATMP-VO, der Unternehmen kleinerer und mittlerer Größe die Möglichkeit gibt, eine Bewertung und Zertifizierung von präklinischen Daten durch die EMA nach den gleichen Maßstäben wie bei der Marktzulassung vornehmen zu lassen, um trotz der fehlenden Rechtsverbindlichkeit eine Grundlage für die Gewinnung von Investoren zu schaffen (Walter et al. 2011, 807). Daneben sieht Art. 19 ATMP-VO eine Verringerung der Zulassungsgebühren u.U. für Krankenhäuser, kleine oder mittlere Unternehmen vor. Interessant ist außerdem, dass dieser Weg die Chance birgt, die gesammelten Erkenntnisse für das zentralisierte Zulassungsverfahren nutzbar zu machen. Damit tritt diese Form der nationalen Genehmigung neben die Durchführung von klinischen Prüfungen und soll ihre schwierige Durchführbarkeit kompensieren (Machado 2020, 267). Gänzlich ohne klinische Prüfungen wird aber auch die Krankenhausaussnahme und die mit ihrer Genehmigung verbundene Risiko-Nutzen-Abwägung nicht auskommen (Machado 2020, 270).

Dass die Arzneimittel eigenherstellung prinzipiell als eine Möglichkeit der Umgehung der strengen Zulassungs- und Genehmigungsverfahren gesehen werden kann und „unterreguliert“ erscheint, hat auch der Gesetzgeber erkannt und versucht, mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) die entsprechende Lücke zwar nicht völlig zu schließen, aber an Sicherheitsstandards anzupassen (Lietz/Zumdick 2019, 496f.). So wird dem AMG in § 67 ein 9. Abs. hinzugefügt, der eine Anzeige mit Informationen über Art und Umfang einer Anwendung eines nicht zulassungs- und genehmigungsbedürftigen ATMP bei der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI) vorsieht. Eine Widerspruchsmöglichkeit des PEI ist anders als für das Härtefallprogramm gem. § 4 AMHV jedoch nicht vorgesehen. Des Weiteren wurden in § 63j Abs. 1 AMG Dokumentations- und im Falle von Nebenwirkungen Meldepflichten statuiert. Diese Regelungen sollen dem PEI zunächst ermöglichen, einen Überblick über individuelle Eigenherstellungen zu erlangen, um mittel- oder langfristige Prüfmethode und Standards zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit zu etablieren (BT-Drucks. 19/8753, 52).

## V. Fazit

Die rechtliche Regulierung der Forschung und Anwendung von Genom-Editierungsprodukten steht derzeit noch am Anfang. Je nachdem, welches Behandlungsobjekt betrachtet wird, stellen sich unterschiedliche Fragestellungen: Der Keimbahntherapie werden neben den technischen Sicherheitsbedenken vor allem ethisch-kategoriale Einwände entgegengebracht. Diese betreffen die somatische Genom-Editierung in deutlich geringerem Ausmaß. Bei dieser steht die Regulation vor allem vor der Herausforderung, einen Zugang zu neuartigen und vielversprechenden Therapiemöglichkeiten zu ermöglichen, ohne erhebliche, untragbare Risiken für die individuellen Patienten sowie für die öffentliche Gesundheit zu schaffen. Gerade die zum Teil massiv individualisierten Behandlungsmethoden bedürfen eines differenzierten Zulassungssystems, das aber gleichzeitig nicht zur Umgehung notwendiger regulativer Hürden genutzt werden sollte. Die rechtliche Einhegung der Genom-Editierung steht also vor erheblichen Herausforderungen. Aufgabe des Gesetzgebers und Rechtsanwenders ist es, ein umfassendes Bewusstsein zu entwickeln; nicht nur für die Risiken der Technologie, sondern auch für ihren kaum bestreitbaren, potenziellen Nutzen für die Gesellschaft.

Aslan, S. E. et al. (2018): Genom-Editierung in der Humanmedizin: Ethische und rechtliche Aspekte von Keimbahneingriffen beim Menschen. In: CFB- Drucksache: 4/2018.



Beck, S. (2006): Enhancement – die fehlende rechtliche Debatte einer gesellschaftlichen Entwicklung. In: MedR: 95-102.

Bock, K. W. (2012): § 4b AMG als bewusst richtlinienwidrig konzipierte Ausweitung der nationalen Genehmigungsmöglichkeiten für Arzneimittel für neuartige Therapien. In: MedR: 791-794.

Bockelmann, P. (1968). Strafrecht des Arztes. Stuttgart.

Boorse, C. (1977): Health as a Theoretical Concept. In: Philosophy of Science: 542-573.

Braun, K. (2000): Kapitulation des Rechts vor der Innovationsdynamik. In: KJ: 332-341.

Deuring, S. (2019): Rechtliche Herausforderungen moderner Verfahren der Intervention in die menschliche Keimbahn. CRISPR/Cas9, hiPS-Zellen und Mitochondrientransfer im deutsch-französischen Rechtsvergleich. Berlin Heidelberg.

Deuring, S. & Taupitz, J. (2020): Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn – Deutschland, in: ders.: Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn - A Comparative Legal Study. Berlin Heidelberg 99-124.

Dormann, C. (2015): Innovationen bei der Guten Klinischen Praxis. Die rechtliche Bedeutung der ICH-GCP Leitlinie nach der neuen Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln. In: PharmR: 431-436.

Dorneck, C. et al. (2019): Contextual Consent. In: MedR: 431-439.

Eberbach, W. (2019): Wird die ärztliche Aufklärung zur Fiktion? (Teil 2). In: MedR: 111-117.

Faltus, T. (2019): Recht der Genom-Editierung in Pflanzenzucht und Humanmedizin – Regulierung der grünen und roten Genom-Editierung nach dem Mutagenese-Urteil des EuGH und den ersten vermeintlichen Keimbahneingriffen. In: ders.: Ethik, Recht und Kommunikation des Genome Editings. Halle 54-77.

Faltus, T. (2016): Reprogrammierte Stammzellen für die therapeutische Anwendung. In: MedR : 866-874.

Faltus, T. (2016): Stammzellenreprogrammierung – Der rechtliche Status und die rechtliche Handhabung sowie die rechtssystematische Bedeutung reprogrammierter Stammzellen. In: Hoppe, N. et al.: Recht, Ethik und Ökonomie der Lebenswissenschaften. Baden-Baden.

Faltus, T. & Schulz, R. (2015): Die arzneimittelrechtliche Handhabung zellbasierter Therapien in Point-of-Care-Behandlungsmodellen. In: PharmR: 228-239.

Fateh-Moghadam, B. (2013): Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie, in: Fehse, B. & Domasch, S.: Gentherapie in Deutschland: eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Berlin 151-184.

Fateh-Moghadam, B. (2017): Genome Editing als strafrechtliches Grundlagenproblem. In: medstra: 146-156.



- Hart, D. (2015): Heilversuch und klinische Prüfung. In: MedR: 766-775.
- Herbst, T. (2019): Autonomie und broad consent in der medizinischen Forschung. In: RphZ: 271-287.
- Huber, F. (2014): Individueller Heilversuch und klinisches Experiment. Augsburg.
- Jäkel, C. (2009): Hemmnisse für den Compassionate Use durch die 15. AMG-Novelle. In: PharmR: 323-327.
- Kratz, E. J. (2020): Die Vernachlässigung des Probandenrechts tritt zutage. In: VersR: 1082-1094.
- Kügel, W. et. al. (2016): Arzneimittelgesetz. 2. Auflage. München.
- Lietz, C. & Zumdick, U. (2019): Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. In: PharmR: 493-508.
- Lippert, H.-D. (2016): Die klinische Prüfung mit Arzneimitteln in Deutschland nach neuem Recht. In: MedR: 773-778.
- Machado, G. D. L. (2020): Induzierte pluripotente Stammzellen. In: MedR: 263-271.
- Mende, A. (2017): Grundzüge der EU-Verordnung 563/2014. In: Bundesgesundheitsblatt: 795-803.
- Spickhoff, A. (2018): Medizinrecht. 3. Auflage. München.
- Schleidgen, S. & Sgodda, S. (2020): Prozess oder Resultat? Der Begriff der genetischen Veränderung in der Debatte um humane Keimbahninterventionen. In: Ethik in der Medizin: 5-20.
- Walter, C. et al. (2011): Regulatorischer Rahmen für neuartige Therapien. In: Bundesgesundheitsblatt: 803-810.